

PV INFO

N° 44 – Décembre 2004

Actualités en Pharmacovigilance

(sur r : echange/pharmacovigilance/pvinfo pour réseau HUS)

ou <http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/pharmaco/>

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ALSACE
INFORMATION SUR LE MEDICAMENT
Hôpital Civil, 1 place de l'Hôpital
67091 STRASBOURG CEDEX
☎ ligne directe : 16 480 (ou 03.88.11.64.80)
ou 17 056 (ou 03.88.11.67.68 poste 17 056)
fax : 03.88.11.64.31
E-mail : pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr
Messagerie de l'hôpital : AltM, ImbsJL, LatesS, WelschM

Le centre a pour mission de répondre à vos **questions sur les médicaments** (bon usage, effets indésirables, modifications de posologies ou d'indications, interactions, risques pendant la grossesse, l'allaitement ou selon d'autres terrains particuliers).

Les **notifications d'effets indésirables médicamenteux** y sont reçues et analysées. La loi rend obligatoire la notification des effets indésirables graves ou nouveaux au Centre Régional de Pharmacovigilance.



Les **liens hypertexte** sont en rouge: __@__ et un clic de souris sur ces liens permet d'accéder directement au **site internet** ou **au paragraphe concerné**.

DANS CE NUMERO :

| | |
|--|---|
| Anesthésiologie | Réduction du risque anesthésique |
| Cancérologie | Un facteur de croissance pour le traitement des mucites orales compliquant une chimiothérapie |
| Cardiologie | Effets indésirables cardio-vasculaires de la synéphrine contenue dans l'orange amère |
| Diabétologie | Exubera ®, insuline inhalée |
| Néonatalogie | Ibuprofène et fermeture du canal artériel : en prophylaxie ou en curatif ? |
| | Encore un mésusage de gel de Xylocaïne ® |
| Pédiatrie | Vicks Babybalm et convulsions |
| Pharmacologie clinique | Publication des résultats d'essais cliniques négatifs |
| Psychiatrie | Escitalopram dans le traitement de la phobie sociale |
| Rhumatologie | COXIBs : suite sans fin |
| Divers | Informations supplémentaires |

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique..

A ANESTHESIOLOGIE

REDUCTION DU RISQUE ANESTHESIQUE

Le risque anesthésique a été réduit de dix fois depuis les années 80. Il y a 20 ans, pour 3,6 millions d'anesthésies, le nombre des décès « totalement » imputables à l'anesthésie avait été estimé à 76 par million. Les premiers résultats d'une enquête menée à la fin des années 90 (Lienhart A. et al., BANM, 2004, 8 : 188) montrent une réduction des décès exclusivement liés à l'anesthésie à 7 par million sur près de 8 millions d'anesthésies. Les principaux facteurs de cette réduction sont la gestion des pertes sanguines et de l'hypotension peropératoire, l'évaluation préopératoire et le suivi post-opératoire en salles de réveil.

[Retour sommaire](#)

C CANCEROLOGIE

UN FACTEUR DE CROISSANCE POUR LE TRAITEMENT DES MUCITES ORALES COMPLIQUANT UNE CHIMIOTHERAPIE

Chez les patients atteints de cancer hématologique, le traitement intensif oncologique peut se compliquer d'une mucite orale potentiellement grave. Un essai randomisé contre placebo vient de démontrer qu'un facteur de croissance recombinant humain des kératinocytes (palifermine ou Kepivance®) réduit significativement l'incidence (63% au lieu de 98% dans le groupe placebo) et la durée des mucites orales¹.

1. SPIELBERGER R. et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N. Engl. J. Med.* 2004, 351 : 2590-8.

[Retour sommaire](#)

C CARDIOLOGIE

EFFETS INDESIRABLES CARDIO-VASCULAIRES DE LA SYNEPHRINE CONTENUE DANS L'ORANGE AMERE

La limitation de l'emploi en phytothérapie de l'éphédra (contenant de l'éphédrine) incite à mettre à disposition des consommateurs d'autres substances agonistes alpha-adrénergiques susceptibles d'aider à limiter l'appétit pour perdre du poids. C'est le cas de la synéphrine contenue dans l'orange amère (*Citrus aurantium*). Une publication récente¹ fait craindre que ce produit partage les risques cardio-vasculaires des autres agonistes alpha-adrénergiques. Le service de santé canadien conseille aux professionnels de santé d'insister auprès de leurs patients pour qu'ils indiquent tous les « produits de santé naturels » qu'ils utilisent².

1. NYKAMP DL. et al. Possible association of acute lateral-wall myocardial infarction and bitter orange supplement. *Ann. Pharmacother.* 2004, 38 : 812-6.
2. *Bulletin Canadien des effets indésirables*. Octobre 2004, 14 : 3-4. (pour recevoir gratuitement par courriel le Bulletin et les Avis sur les produits de santé, abonnez-vous à la liste d'envoi *Info.Prod.Sante*). Rendez-vous à l'adresse www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/subscribe_f.html.

[Retour sommaire](#)

D DIABETOLOGIE

EXUBERA® INSULINE INHALEE

Avoir les bénéfices d'une insulino-thérapie sans les contraintes des injections quotidiennes est certainement un progrès pour les diabétiques tant pour l'observance du traitement que pour leur qualité de vie.

Les laboratoires Pfizer/Sanofi-Aventis ont promu une étude de phase III de leur insuline en poudre à inhaler, Exubera®. Plus de 300 diabétiques insulino-dépendants traités pendant quatre semaines ont participé à cette étude comparant un groupe prenant l'insuline inhalée en complément d'une injection d'insuline ultralente à un groupe contrôle recevant une insulino-thérapie standard¹. L'équilibre glycémique jugé sur les taux d'HbA_{1C} était comparable dans les deux groupes. La tolérance a été bonne, si ce n'est une fréquence de toux plus élevée dans le groupe inhalant Exubera®. Le taux d'anticorps anti-insuline était également plus élevé dans ce groupe et la signification clinique éventuelle de cette modification reste à évaluer.

1. *Quattrin T. et al. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care, 2004, 27 : 2622-7.*

[Retour sommaire](#)

N NEONATALOGIE

IBUPROFENE ET FERMETURE DU CANAL ARTERIEL : EN PROPHYLACTIQUE OU EN CURATIF ?

Le canal artériel se ferme spontanément dans les trois jours suivant la naissance chez la plupart des enfants nés à terme. Il reste ouvert chez plus de 2/3 des enfants nés avant la 28^e semaine de grossesse. Les conséquences de ce shunt gauche-droit peuvent être lourdes : pneumopathie chronique, entérocolite nécrosante, hémorragie cérébro-ventriculaire. Les AINS, en inhibant la synthèse des prostaglandines, favorisent la fermeture du canal et l'indométacine i.v. est habituellement utilisée.

Un essai¹ contrôlé randomisé multicentrique, coordonné par des néonatalogistes français et le Centre d'Investigation Clinique (CIC) de Nantes, vient de comparer les risques et le bénéfice d'un traitement par l'ibuprofène i.v. préventif (10 mg/kg 6 h après la naissance puis 5 mg à 24 h d'intervalle vs placebo en double insu) ou curatif (traitement pharmacologique et/ou chirurgical au 3^e jour). L'analyse des résultats est ciblée sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque du traitement prophylactique entrepris de façon systématique et précoce chez les prématurés nés avant la 28^e semaine de grossesse :

- comme attendu, l'ibuprofène en prophylaxie diminue la fréquence du recours à une ligature chirurgicale du canal artériel ;
- mais le traitement prophylactique ne réduit ni la mortalité ni la morbidité ;
- et cela est dû à une fréquence relativement élevée d'effets indésirables attendus pour l'AINS (hypertension pulmonaire², insuffisance rénale, hémorragies digestives).

Comme pour l'indométacine, il apparaît que le traitement curatif est préférable à une prophylaxie précoce systématique, du moins aux doses utilisées chez ces grands prématurés. Une étude publiée dans le même numéro du Lancet, rejoint cette conclusion³.

1. GOURNAY V. et al. Prophylactic ibuprofen versus placebo in very premature infants : a randomized, double-blind, placebo-controllet trial. *Lancet* 2004, 364 : 1939-44.
2. GOURNAY V. et al. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet*, 2002, 359 : 1486-8.
3. OVERMEIRE Van B. et al. Prophylactic ibuprofen in premature infants : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004, 364 : 1945-9.

[Retour sommaire](#)

ENCORE UN MESUSAGE DE GEL DE XYLOCAINE®

Certains prescripteurs préconisent l'application de Xylocaïne® gel sur le mamelon un peu avant l'allaitement pour éviter les douleurs du mamelon lors de la tétée. Cette pratique est dangereuse pour le nouveau-né qui absorbe en tétant des restes de gel de Xylocaïne® : l'anesthésique local peut provoquer des fausses routes lors de la déglutition et des convulsions s'il passe dans la circulation générale. Quelle que soit la satisfaction des mamans, ce mésusage doit être évité.

[Retour sommaire](#)

P **PEDIATRIE**

VICKS BABYBALM ET CONVULSIONS

Ce produit cosmétique (Procter et Gamble) contient des terpènes susceptibles d'être convulsivogènes chez des nourrissons. Nous signalions dans PV-INFO de novembre dernier (n° 43) qu'il venait d'être retiré du marché. Il était utilisé comme « baume parfumant corporel » après le bain et lors de massages

Des notifications de convulsions chez des nourrissons continuent à arriver : elles relèvent de l'utilisation du produit conservé dans les « pharmacies » familiales par des parents ou des professionnels de santé paramédicaux.

Voir : <http://afssaps.sante.fr/hm/10/filcoprs/indco4.htm>

[Retour sommaire](#)

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

PUBLICATION DES RESULTATS D'ESSAIS CLINIQUES NEGATIFS

Des informations concernant les essais cliniques dont les résultats sont négatifs sont jusqu'à présent peu disponibles. Les revues scientifiques ne les publient habituellement pas et pourtant elles sont potentiellement importantes. Elles sont bien sur présentées dans les dossiers d'AMM déposés auprès des instances réglementaires mais restant la propriété de la firme pharmaceutique qui les a promues, elles n'étaient pas diffusées.

Les quatre principales fédérations de l'Industrie Pharmaceutique (dont l'IFPMA, communiqué du 6.1.2005 cité par les Echos du 7.1.2005) envisagent de rendre publique, sur la base d'un volontariat et sur Internet, à partir du 1.7.2005, les résultats des essais cliniques

qu'ils soient positifs ou négatifs. Un dispositif analogue est en place aux Etats Unis sur le site <http://www.clinicaltrials.gov>.

Eli Lilly vient de mettre à disposition du public les résultats de ses essais cliniques, présentés par classe thérapeutique et par médicament. Ce site est accessible sur <http://www.Lillytrials.com>. (Communiqué Eli Lilly du 8 décembre 2004).

[Retour sommaire](#)

P PSYCHIATRIE

ESCITALOPRAM DANS LE TRAITEMENT DE LA PHOBIE SOCIALE

Un rapport public d'évaluation, disponible sur le site de l'AFSSAPS (<http://afssaps.sante.fr/htm/5/rappe/indrappe.htm>), précise les conditions dans lesquelles le Seroplex® (*laboratoires Lundbeck* ; **escitalopram**, isomère actif du racémique produit actif du Séropram®) a vu ses indications s'étendre au traitement de la phobie sociale chez l'adulte.

Cet inhibiteur (particulièrement) spécifique de la recapture de la sérotonine (ou 5-HT) comporte de nombreuses précautions d'emploi et des interactions pharmacodynamiques. Ce rapport précise également les critères diagnostiques de la phobie sociale d'après la classification internationale des maladies.

[Retour sommaire](#)

R RHUMATOLOGIE

COXIBs : SUITE SANS FIN

Un essai clinique visant à évaluer l'efficacité du **célécoxib** (Célébrex®) dans la prévention de la polypose colique (étude APC) vient d'être interrompu car une analyse intermédiaire au 24^e mois met en évidence un risque multiplié par 2,5 (pour 400 mg/j) ou par 3,4 (pour 800 mg) dans le groupe recevant le COXIB par rapport au groupe placebo¹. Cette information est très clairement explicitée dans un courrier adressé au prescripteur, diffusé par Pfizer France, daté du 23.12.2004.

Dans une lettre aux laboratoires Pfizer, disponible sur son site, la FDA relève plusieurs manquements à l'information sur Bextra® (valdécoxib) dans le cadre de spots télévisuels ou de textes destinés au grand public aux Etats Unis.

Le Dynastat® (parecoxib) est disponible en France pour le traitement par voie injectable des douleurs postopératoires. Il s'agit d'un promédicament (une « pro-drug ») du valdécoxib. Le Dynastat® est à présent contre-indiqué dans le traitement des douleurs postopératoires après pontage coronaire. En effet, deux études évaluant Dynastat® et Bextra® dans cette indication ont montré un taux supérieur d'infarctus du myocarde et d'AVC chez les patients traités par le COXIB par rapport au groupe recevant le placebo².

1. *Communiqué de presse de l'AFSSAPS du 17.12.2004. Disponible sur le site de l'agence :*
<http://afssaps.sante.fr/htm/10/filcoprs/indco4.htm>
2. *Information importante de pharmacovigilance. Lettre aux prescripteurs de Pfizer France, datée du 21.12.2004.*

La rédaction de l'AMM a été modifiée en conséquence. Sa notice (texte d'information destiné au patient recevant le médicament) demande aux malades de s'assurer que « leur médecin sait avant

d'administrer Dynastat®) si vous avez une maladie cardiaque ischémique » et les informe que « Dynastat® ne leur sera pas administré si vous allez subir prochainement une chirurgie cardiaque ».

Z DIVERS

INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Pour plus d'informations vous pouvez aller :

- sur le site Internet de **AFSSAPS** : <http://afssaps.sante.fr/> où se trouvent tous les communiqués de presse, lettres aux prescripteurs et autres publications de l'Agence.

Vous pouvez accéder directement aux bulletins de l'Agence : **Vigilances, Pharmacovigilance et Hémovigilance** sur : <http://afssaps.sante.fr/htm/5/5000.htm>

- sur le site de l'Agence du Médicament Européenne (**EMEA**) :

http://www.eudra.org/en_home.htm.

- sur le site de la **FDA** : <http://www.fda.gov/>

Abréviations et glossaire

AFSSA = Agence Française de Sécurité Sanitaire des aliments

AFSSAPS = Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM = Autorisation de mise sur le marché, accordée par le Directeur général de l'AFSSAPS après avis de la commission d'AMM

ANAES = Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

ASMR = Amélioration du service médical rendu

ATU = Autorisations Temporaires d'Utilisation. Ces ATU fixent les règles d'utilisation de médicaments avant leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et apportant un progrès thérapeutique majeur au traitement des maladies graves ou rares. L'ATU est soit **nominative** pour un patient ou porte sur une **cohorte** de patients et est alors délivrée après avis de la commission d'AMM quand l'efficacité et la sécurité du médicament sont fortement présumées.

CPMP = Committee for Proprietary Medicinal Products = Comité des spécialités Pharmaceutiques de l'Agence du Médicament Européenne

CRPV = Centres régionaux de pharmacovigilance

DGS = Direction générale de la Santé (en France)

EMEA = European Agency for the Evaluation of Medical Products = Agence Européenne d'évaluation des Médicaments

FDA = Food and Drug Administration (Etats-Unis)

Formule de Cockroft : Clairance de la créatinine endogène calculée selon Cockroft :

- **Chez l'homme :**

$$\text{Clcréatinine en ml/min} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids en kg}}{0,814 \times \text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}}$$

- **Chez la femme**, corriger en multipliant le résultat par 0,85

Lorsque la créatinine est exprimée en mg/ml, multiplier sa valeur par 8,8

IC = Intervalle de confiance à 95%. L'intervalle encadré par les deux valeurs mentionnées regroupe 95% des valeurs expérimentales. S'il ne couvre pas la valeur 1 (identité), la valeur du RR ou de l'OR est statistiquement significative à $p < 0,05$.

Index thérapeutique = Rapport entre les doses (ou les concentrations plasmatiques) efficaces (ou thérapeutiques) et les doses (ou les concentrations plasmatiques) non tolérées (ou toxiques).

OR = Odds Ratio ou rapport des cotes. L'interprétation de sa valeur est identique à celle du RR.

RCP = Résumé des Caractéristiques du Produit (figurant dans la monographie du dictionnaire Vidal et devant être remis intégralement au prescripteur, lors de la visite médicale par la firme pharmaceutique).

RR = Risque relatif. Dire qu'un risque relatif est de 2 signifie que le traitement étudié entraîne deux fois plus le risque étudié que le traitement choisi comme référence. S'il est égal à 1, cela revient à dire qu'il n'y a pas de différence entre les deux thérapeutiques comparées. S'il est de 0,50, le risque étudié est de moitié moindre que pour la référence.

Si vous connaissez des étudiants en médecine ou des professionnels de santé qui souhaitent recevoir le bulletin par courrier électronique, merci de le signaler au Centre régional de pharmacovigilance par mail à pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr